

HLA und Transplantation

V. Kiefel

20. Juni 2020

Inhaltsverzeichnis

1 HLA-Antigensystem	3
2 Struktur des HLA-Genkomplexes, Nomenklatur	3
2.1 HLA-Klasse I-Antigene	3
2.2 HLA-Klasse II-Antigene	5
2.3 HLA-Haplotypen und ihre Häufigkeit	7
2.4 Nomenklatur der HLA-Antigene	9
3 Hinweise auf die Funktion von HLA-Antigenen	9
4 Klinische Bedeutung von HLA-Antigenen, HLA-Antikörpern	10
4.1 Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und Erkrankungen	10
4.2 Transfusionen, Transplantationen	10
5 Techniken zum Nachweis von HLA-Antikörpern, HLA-Typisierung	12
5.1 Fragestellungen für immungenetische Untersuchungen	12
5.2 Untersuchungstechniken	12
5.2.1 Antigenbestimmung (“Typisierung”)	12
5.2.2 Antikörpernachweis	13
5.2.3 Überprüfung der Verträglichkeit: <i>Crossmatch</i>	13
5.3 Hinweise zur Befunderstellung	13
5.3.1 Antigenbestimmung	13
5.3.2 Analyse der Spezifität von HLA-Antikörpern	14
6 Übersichten: mit molekularbiologischen und serologischen Methoden bestimmbare HLA-Antigene	15
6.1 HLA-Klasse I-Antigene	15
6.2 HLA-Klasse II-Antigene	16
7 Antigenfrequenzen	17

Autor:
Prof. Dr. med. Volker Kiefel
volker.kiefel@uni-rostock.de
ehem.: Institut für Transfusionsmedizin
Universitätsmedizin Rostock

Dieses Manuskript kann unter Angabe des URL http://vkiefel.de/hla.pdf zitiert werden. Hier findet sich auch die jeweils aktualisierte Version.

Wichtiger Hinweis

Obwohl sich der Autor bei der Zusammenstellung dieses Manuskripts darum bemüht hat, ausschließlich korrekte Angaben zu ermitteln und mitzuteilen, kann **keine Gewähr für die Richtigkeit der in diesem Skript enthaltenen Informationen** übernommen werden. Jeder Leser ist angehalten, durch Prüfung von Beipackzetteln z. B. von Laborreagenzien, Produktinformationen und durch das Studium der aktuellen Fachliteratur die in diesem Skript enthaltenen Angaben zu überprüfen. Für die **Mitteilung von Fehlern oder Ungenauigkeiten** ist der Autor dankbar.

1 HLA-Antigensystem

HLA-Moleküle spielen einerseits eine wichtige Rolle Funktion im Rahmen der Vorgänge bei der Immunisierung gegen körperfremde Strukturen, andererseits handelt es sich bei ihnen um Alloantigene, die nach Transfusionen, Schwangerschaften und Transplantation Immunisierungen auslösen. So sind z. B. die häufigsten gegen Thrombozyten gerichteten Alloantikörper gegen HLA Klasse I Antigene gerichtet. Dausset entdeckte 1958 einen ersten Antikörper gegen ein Antigen ("Mac"), das heute als HLA-A2 bezeichnet wird, im Blut von polytransfundierten Patienten. In der Folgezeit wurde ein Fülle von Antigenen des MHC¹ entdeckt [34]. Als "Werkzeuge" beim Nachweis von Merkmalen des MHC dienten hierzu meist Alloantikörper in Seren von Frauen nach Schwangerschaften sowie Seren alloimmunisierter Patienten nach Transfusionen.

Große Bedeutung in der praktischen Medizin haben HLA-Antigene als "Gewebeverträglichkeitsmerkmale" bei Transplantationen gewonnen.

Übersichten zum HLA-System finden sich in [8, 19, 20, 24, 25], weitergehende Darstellungen [3, 5, 23, 29]

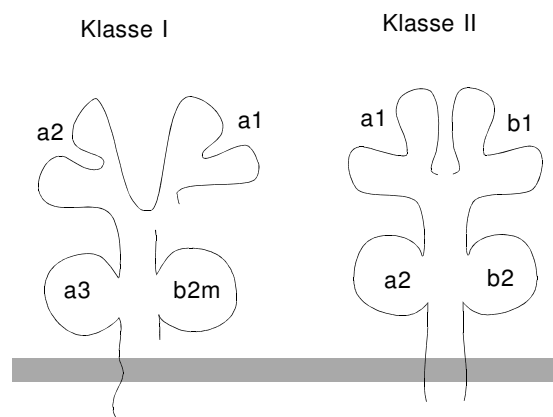


Abbildung 1: Struktur und Funktion von MHC Klasse I- und Klasse II-Molekülen. Klasse I-Antigene besitzen 3 Domänen auf der schweren Kette $\alpha 1$, $\alpha 2$ und $\alpha 3$. Mit der schweren Kette ist $\beta 2$ Mikroglobulin assoziiert.

2 Struktur des HLA-Genkomplexes, Nomenklatur

Die Gene, die für die Produkte der HLA-Alloantigene kodieren, liegen eng benachbart auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6. Dieser Abschnitt wird auch als Haupthistokompatibilitätskomplex bezeichnet (Abb. 2, nach [23]).

2.1 HLA-Klasse I-Antigene

HLA-Klasse I-Antigene (HLA-A, B, C, Abb. 1) bestehen aus einer schweren Kette von 44 kDa, an die nicht-kovalent $\beta 2$ -Mikroglobulin angelagert ist. Der extrazelluläre Anteil der α -Kette besteht aus drei Domänen, von denen die äußersten beiden die durch die Aminosäuresequenz determinierten alloantigenen Determinaten tragen. Der räumliche Aufbau der HLA-Klasse I-Antigene ist inzwischen durch kristallographische Untersuchungen aufgeklärt: Die beiden äußeren Domänen bilden eine Rinne, in die die Peptide passen, die von den MHC-Molekülen "präsentiert" werden. Bei den Genloci der HLA-A-, B-, C-Antigene liegt ein ausgeprägter Polymorphismus vor. Die z. Zt.² anerkannten Antigene sind in 6 aufgeführt.

¹engl.: major histocompatibility complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)

²Dezember 1998, aktualisiert anhand der Angaben von [37, 38]

HLA und Transplantation

supertypische Merkmale	subtypische Merkmale
A1	
A2	
A203	
A210	
A3	
A9	A23, A24
A10	A25, A26, A34, A66
A11	
A19	A29, A30, A31, A32, A33, A74
A28	A68, A69
A36	
A43	
A80	
Cw1	
Cw2	
Cw3	Cw9, Cw10
Cw4	
Cw5	
Cw6	
Cw7	
Cw8	

Tabelle 1: Serologisch definierte HLA-A und HLA-C-Antigene

supertypische Merkmale	subtypische Merkmale
B5	B51, B52
B7	
B703	
B8	
B12	B44, B45
B13	
B14	B64, B65
B15	B62, B63, B75, B76, B77
B16	B38, B39
B17	B57, B58
B18	
B21	B49, B50
B22	B54, B55, B56
B27	
B2708	
B35	
B37	
B3901	
B3902	
B40	B60, B61
B4005	
B41	
B42	
B46	
B47	
B48	
B5102	
B5103	
B53	
B59	
B67	
B70	B71, B72
B73	
B78	
B81	
B82	
Bw4	
Bw6	

Tabelle 2: Serologisch definierte HLA-B-Antigene

CREG	Assoziierte Genprodukte
1C	A1, 3, 9 (23, 24), 11, 29, 30, 31, 36, 80
10C	A10 (25, 26, 34, 66), 11, 28 (68, 69), 32, 33, 43, 74
2C	A2, 9 (23, 24), 28 (68, 69), B17 (57, 58)
5C	B5 (51, 52), 15 (62, 63, 75, 76, 77), 17 (57, 58), 18, 21 (49, 50), 35, 46, 53, 70 (71, 72), 73, 78
7C	B7, 8, 13, 22 (54, 55, 56), 27, 40 (60, 61), 41, 42, 47, 48, 59, 67, 81, 82
8C	B8, 14 (64, 65), 16 (38, 39), 18, 59, 67
12C	B12 (44, 45), 13, 21 (49, 50), 37, 40 (60, 61), 41, 47

Tabelle 3: Wichtige kreuzreagierende Gruppen der HLA-A und HLA-B Antigene

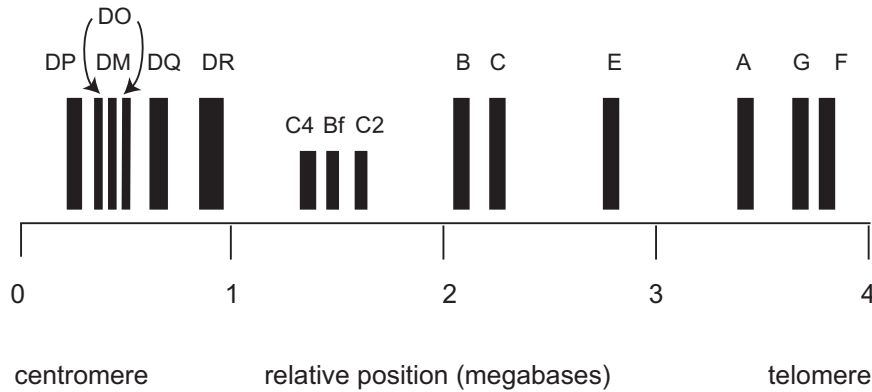


Abbildung 2: Anordnung der HLA-Antigene auf dem kurzen Arm des 6. Chromosoms

Es gibt *supertypische* Merkmale, die von Antikörpern mit einem „breiten“ Bindungsspektrum (einer allgemeinen Spezifität) erkannt werden und solche Merkmale, die durch Seren mit individueller Spezifität erkannt werden (Tabellen 1, 2). Dies ist dadurch zu erklären, daß HLA-A, B, C-Antigene mehrere Determinanten tragen. So kann ein HLA-A9 tragendes HLA Klasse I-Molekül entweder für das Antigen HLA-A23 oder für HLA-A24 charakteristische Determinanten tragen. (s. Tabelle 1). Vor allem zwischen Alloantigenen innerhalb einzelner Genorte kommen zahlreiche Kreuzreaktionen vor. Solche Antigenengruppen, gegen die besonders häufig kreuzreakierende Antikörper gebildet werden, werden auch in „kreuzreagierenden Gruppen“ [12, 35] (CREG³) zusammengefaßt (Tabelle 3, nach [27]). Die Merkmale Bw4 und Bw6 sind Determinanten, die auf allen B-Antigenen und einigen A-Antigenen nachweisbar sind. Dabei ist in der Regel entweder Bw4 oder Bw6 auf allen HLA-B-kodierten schweren Ketten der HLA-Klasse I-Antigene nachweisbar. Außerdem ist Bw4 auf den Produkten von HLA-A9, A25 und A32 nachweisbar. Die wichtigsten HLA-B Assoziationen mit Bw4, Bw6 sind in der Tabelle 4 ausgeführt. Beispiele: die HLA-B-Antigene B5, B49, B63 sind mit HLA-Bw4 assoziiert, HLA-B7, B48 und B64 mit HLA-Bw6.

Von den beschriebenen **Bw4/Bw6-Assoziationen** gibt es **seltene Abweichungen**:

- Die Antigene **B*08:02** und **B*08:03** weisen ein Bw4-Epitop auf (die meisten **B*08**-Allele tragen ein Bw6-Epitop) [38].
- In der B47-Gruppe weist **B*47:03** Bw4- und Bw6-Antigenität auf [7, 41], in **B47:02** findet sich die Bw6-Sequenz.
- In den Sequenzen zu **B*40:13** und **B*40:19** wurde die Bw4-Sequenz gefunden, das entsprechende Epitop wurde allerdings noch nicht bestätigt (zit. in [41]).
- Voorter et al. identifizierten Bw4 auf **B*18:09** und **B*56:07** [41].
- Das Antigen **B*27:12** wird von Anti-B27 Seren nicht erkannt, allerdings reagieren Anti-Bw4-Seren mit diesem Antigen [15]. Auch **B*27:08** trägt ein Bw6-Epitop [38].

Enge Assoziationen finden sich zwischen Merkmalen des HLA-B und HLA-C-Locus (Tabelle 5 [25]).

2.2 HLA-Klasse II-Antigene

HLA-Klasse II-Antigene (Abb. 1) bestehen ebenfalls aus zwei Polypeptidketten, einer schweren α -Kette (33 kDa) und einer leichten β -Kette (29 kDa). Es werden im Bereich der für HLA-Klasse II kodierenden Genabschnitte die Subregionen HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP (Abb.4) unterschieden. Die komplexe chromosomale Organisation der HLA-DR-Gene (Abb. 3) ist durch ein Nebeneinander von exprimierten Genen und sogenannten Pseudogenen gekennzeichnet. Die „eigentlichen“ DR-Antigene (1–18) sind mit dem Polymorphismus der DRB1-Kette assoziiert, die als Heterodimer mit DRA angetroffen wird.

Auch bei den DR-Antigenen gibt es breitere, ursprünglich immunologisch definierte Spezifitäten (z. B DR2), denen nach der neueren numerischen Nomenklatur die Merkmale DRB1*15:01...DRB1*15:06 entsprechen. Die Ketten DRB5, DRB3, DRB4 bilden zusammen mit DRA Heterodimere, die die Antigene DR51, DR52 bzw. DR53 exprimieren (Abb. 3).

Es bestehen starke Assoziationen zwischen den Antigenen DR51, DR52 und DR53 einerseits und den DRB1-Allelen andererseits (Abb. 3, Tab. 8 [24]). Von den in der Tabelle 8 beschriebenen Assoziationen gibt es einige Ausnahmen

³crossreactive groups

HLA und Transplantation

HLA-Bw4	HLA-Bw6					
			B40	B57(17)		B75(15)
			B41	B58(17)		B76(15)
B5			B42	B59		
	B7	B44(12)	B45(12)		B60(40)	B77(15)
	B8		B46		B61(40)	B78
B13		B47			B62(15)	B81
	B14		B48	B63(15)		B82
B17		B49(21)	B50(21)		B64(14)	A9
	B18	B51(5)			B65(14)	A23(9)
	B22	B52(5)			B67	A24(9)
B27		B53			B70	A25(10)
	B35		B54(22)		B71(70)	A2403
B37			B55(22)		B72(70)	A32(19)
B38(16)	B39(16)		B56(22)		B73	

Tabelle 4: Zuordnung der „breit“ reagierenden Determinanten Bw4 und Bw6 zu HLA-B Antigenen und einigen HLA-A Antigenen. In den vier Spalten stehen jeweils links Antigene mit Bw4-Determinante und rechts Antigene mit Bw6-Determinante.

B27, Cw1
B51, Cw1
B56, Cw1
B27, Cw2
B61, Cw2
B55, Cw3
B60, Cw3
B62, Cw3
B35, Cw4
B53, Cw4
B18, Cw5
B44, Cw5
B13, Cw6
B37, Cw6
B45, Cw6
B47, Cw6
B50, Cw6
B57, Cw6
B7, Cw7
B8, Cw7
B49, Cw7
B64, Cw8
B65, Cw8

Tabelle 5: HLA-B/C-Assoziationen bei Weißen

supertypische Merkmale	subtypische Merkmale
DR1	
DR103	
DR2	DR15, DR16
DR3	DR17, DR18
DR4	
DR5	DR11, DR12
DR6	DR13, DR14
DR7	
DR8	
DR9	
DR10	
DR1403	
DR1404	
DR51	
DR52	
DR53	

Tabelle 6: Serologisch definierte HLA-DR-Antigene

(eine Zusammenfassung findet sich in der Einleitung von [40]):

- Einige Individuen mit DR1 (DRB1*01) weisen ein exprimiertes DRB5-Gen auf [40].
- Gelegentlich ist DR15 nicht mit einem DRB5* gekoppelt [40].
- Manchmal fallen Null-Allele von HLA-Klasse II Antigenen in bestimmten Haplotypen dadurch auf, daß serologische Reaktionen „ausbleiben“, die man aufgrund von Kopplungsungleichgewichten bei Antigenbestimmungen erwarten würde. Ein Beispiel dafür ist das Allel DRB4*01:03:102N, das meist bei Personen mit dem Haplotyp DR7-DQ9 gefunden wurde (Ausnahmen wurden von Voorter et al. [40] beschrieben). Das Antigen DR53 kann in diesen Fällen serologisch (erwartet aufgrund der üblichen Kopplung mit DR7, s. Tabelle 8) nicht nachgewiesen werden.
- In einer deutschen Familie wurde ein Haplotyp identifiziert, der DRB1*08:01 und DRB3*02:02 trägt [6] (normalerweise ist DRB1*08 nicht mit DRB3*, DRB4* oder DRB5* gekoppelt).

Zur Vervollständigung der Darstellung der HLA Klasse II-Antigene sei auf die Listen der z. Zt. akzeptierten DR- und DQ-Antigene verwiesen (Tabellen 6 und 7).

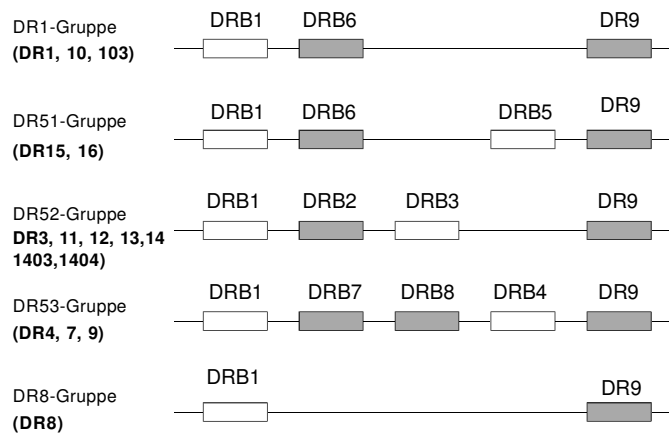


Abbildung 3: Chromosomale Organisation der HLA-DRB-Gene bei verschiedenen Haplotypen. Exprimierte Gene sind durch offene, Pseudogene durch schraffierte Flächen dargestellt. DRA/DRB1-Heterodimere exprimieren die Antigene DR1-18, DRA/DRB5 das Antigen DR51, DRA/DRB3 das Antigen DR52, DRA/DRB4 das Antigen DR53. HLA-DRB2, DR-B6-9 sind nicht exprimierte Pseudogene.

2.3 HLA-Haplotypen und ihre Häufigkeit

Kopplungsungleichgewicht bei HLA-Antigenen: Man kann ein Kopplungsungleichgewicht anhand der Differenz zwischen beobachteter und erwarteter Allelhäufigkeit quantifizieren. Zur Illustration ein Beispiel: Die HLA-Antigene HLA-B8 und HLA-DR3 werden bei Weißen mit Häufigkeiten von 0.1074 und 0.1133 festgestellt. Wenn ein positives Kopplungsungleichgewicht nicht bestünde, würde man den Haplotyp B8-DR3 mit einer Häufigkeit erwarten, die dem Produkt der Häufigkeiten der Gene entspräche ($0.1074 \times 0.1133 = 0.012168$). Die beobachtete Häufigkeit des B8-DR3 Haplotyps liegt deutlich darüber, bei 0.080030. Die Differenz Δ von 0.067862 (das absolute Kopplungsungleichgewicht) spiegelt dabei die Stärke des Assoziation beider Antigene wider⁴.

Die ausgeprägten Assoziationen (s. u.) zwischen HLA-DR und HLA-DQ-Allelen sind in Tabelle 9 aufgeführt, die entsprechenden Häufigkeiten sind [25] entnommen. Da aufgrund der beschriebenen Kopplungsungleichgewichte bestimmte Haplotypen häufiger sind als bei unabhängiger Vererbung zu erwarten, hat man neben Allelhäufigkeiten auch Haplotyphäufigkeiten untersucht. Haplotypfrequenzen (A-B-DR) für die deutsche Bevölkerung finden sich in Tabelle 10 (aus [30]).

⁴Die Daten zu diesem Beispiel stammen aus [30]

HLA und Transplantation

supertypische Merkmale	subtypische Merkmale
DQ1	DQ5, DQ6
DQ2	
DQ3	DQ7, DQ8, DQ9
DQ4	

Tabelle 7: HLA-DQ-Antigene

DR51 (DRB5*)	DR15, DR16
DR52 (DRB3*)	DR11, DR12, DR13, DR14, DR1403, DR1404, DR17, DR18
DR53 (DRB4*)	DR4, DR7, DR9
(keine)	DR1, DR8, DR10

Tabelle 8: Assoziationen innerhalb der DR-Subregion bei Weißen

DQ	assoziierte DR-Antigene
DQ1	DR1, DR2, DR6, DR10
DQ2	DR7, DR17
DQ3	DR5, DR9, DR4 (meist)
DQ4	DR8, DR4 (selten)

Tabelle 9: Assoziationen zwischen DR und DQ-Antigenen

Haplotyp	Häufigkeit (%)
A1-B8-DR3	6,24
A3-B7-DR15	3,43
A2-B7-DR15	2,22
A2-B62-DR4	1,82
A3-B35-DR1	1,70
A2-B44-DR4	1,37
A2-B60-DR13	1,11
A2-B13-DR7	0,96
A1-B57-DR7	0,92
A29-B44-DR7	0,88
A2-B57-DR7	0,83
A2-B62-DR13	0,80
A11-B35-DR1	0,75

Tabelle 10: Die häufigsten Haplotypen (HLA-A-B-DR)

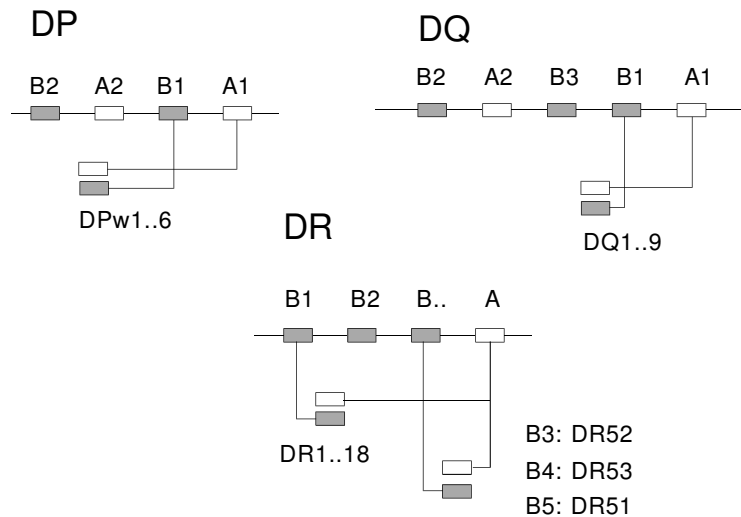


Abbildung 4: Molekulargenetik von HLA Klasse II-Genen.

Nomenklatur-Beispiel	Bedeutung
HLA	HLA Region, Präfix für eine Allelbezeichnung
HLA-DRB1	HLA-Locus
HLA-B*08	Gruppe von HLA Allelen, die für das B8-Antigen kodieren
HLA-B*08:01	Ein spezifisches HLA-Allel
HLA-DQB1*03:02:01, HLA-DQB1*03:02:02	Allele, die sich durch synonyme Mutationen unterscheiden
HLA-A*01:04N	Ein Null-Allel (nicht exprimiert)
HLA-A*30:14L	Ein Allel mit stark verminderter Expression

Tabelle 11: Prinzip der Nomenklatur von HLA-Allelen

2.4 Nomenklatur der HLA-Antigene

Die Benennung der HLA-Antigene und von HLA-Allelen erfolgt wegen des unterschiedlichen Informationsgehalts der Resultate immunologischer Methoden (Bindung von Antikörpern, zelluläre Methoden) und von Sequenzdaten "zweigleisig", wobei die sequenzbasierten Gennamen auf die immunologisch definierten Allelgruppen verweisen: so entsprechen in der immunologisch entstandenen Nomenklatur dem Antigen HLA-B8 unter anderem die genetisch (auf der Grundlage der DNA-Sequenzen) definierten Allele B*08:01 und B*08:02 [21]. Dabei steht B für den Genort, 08 für das Hauptmerkmal und 01 oder 02 für die auf DNA-Ebene definierten Untermerkmale (Tabelle 11). Da es häufig mehr als 99 Allele zu einem "Hauptantigen" gibt, hat man 2010 in einer Neufassung der Nomenklaturregeln vereinbart, die einzelnen "Felder" durch Doppelpunkte zu trennen [22]. Eine fünfte und sechste Ziffer wird zur Bezeichnung von Allelen angehängt, wenn eine "stumme" Mutation vorliegt, die nicht zu einer Veränderung der Aminosäuresequenz führt ("synonyme Mutationen"), (Beispiel: DQB1*03:02:01 und DQB1*03:02:02). Ein nicht exprimiertes Allel ("Null-Allel") wird mit einem angehängten N gekennzeichnet (Beispiel: A*01:04N). Allele, die stark vermindert exprimiert sind, werden einem angehängten L gekennzeichnet [4], z. B. A*30:14L. Die Zuordnung von serologisch definierten Antigenen und Allelen findet [36–38] sich in den Tabellen des Abschnitts 6.

3 Hinweise auf die Funktion von HLA-Antigenen

MHC-Genprodukte fallen durch ihre außerordentlich ausgeprägte Vielgestaltigkeit (multiple Allelie) bei verschiedenen *Species* auf. MHC-Moleküle spielen bei der Erkennung einer Vielzahl fremder antigener Determinanten eine Rolle. Dabei ist es offenbar von Vorteil, wenn eine *Species* über MHC-Genprodukte mit einem hohen Maß an Variabilität verfügt, damit eine möglichst große Zahl von Fremdantigenen erkannt und prozessiert werden kann. Damit erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass einzelne Individuen einer Spezies immunologisch bestimmte Krankheitserreger erkennen

und bekämpfen können. Damit vereinbar sind Befunde, die auf eine Überlegenheit HLA-heterozygoter Individuen bei der Abwehr von Krankheitserregern erkennen lassen [26]. Für die Einbeziehung von Genprodukten des HLA-Systems in die Vorgänge bei der Immunantwort sprechen Befunde, nach denen Helfer-T-Lymphozyten nach Zusatz von Antigenen nur dann proliferieren, wenn diese Fremdstoffen durch Monozyten präsentiert werden, die mindestens ein HLA-Klasse II-Genprodukt mit den CD4(+)-T-Lymphozyten gemeinsam besitzen. Weiter können gegen zellgebundene Viren oder Haptene sensibilisierte CD8(+)-T-Lymphozyten Zielzellen nur dann lysieren, wenn sie ein HLA-Klasse-I-Merkmal gemeinsam mit den Effektorzellen aufweisen. Beide Phänomene werden unter dem Schlagwort der *MHC-Restriktion der Immunantwort* zusammengefaßt.

Es ist zu vermuten, daß in den beschriebenen Funktionen der MHC-Produkte z. B. im Rahmen der Infektabwehr eine Ursache für die Entstehung des komplexen Polymorphismus des menschlichen MHC liegt. Bei Vorhandensein einer großen Zahl von Varianten kann damit gerechnet werden, daß die Gesamtheit Individuen einer Species besser gegen Krankheitserreger geschützt ist, da so in der Population mit größerer Wahrscheinlichkeit einige Varianten von HLA-Antigenen vorkommen, die Bestandteile pathogener Erreger besonders effizient den immunkompetenten Zellen des jeweils betroffenen Individuums präsentieren können.

4 Klinische Bedeutung von HLA-Antigenen, HLA-Antikörpern

4.1 Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und Erkrankungen

Für einen Teil der bisher beschriebenen statistischen Assoziationen zwischen HLA-Faktoren und bestimmten Krankheiten [42] ist zu vermuten, daß sie mit den beschriebenen Funktionen von MHC-Produkten im Rahmen der Immunantwort zusammenhängen. So ist schon lange bekannt, daß Personen, die HLA-B27 tragen, ein etwa 80–90 mal größeres Risiko aufweisen, an einem M. Bechterew zu erkranken.

Bei der epidemiologischen Analyse solcher Zusammenhänge zwischen genetischen Markern und von einer Krankheit betroffenen Individuen (Tabelle 12) dient neben einer Reihe weiterer Maßzahlen die *Odds Ratio* als Näherungswert des relativen Risikos⁵:

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c} \quad (1)$$

Einige der bereits länger bekannten Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und Erkrankungen sind in der Tabelle 13 aufgeführt.

4.2 Transfusionen, Transplantationen

Die große Bedeutung einer guten Übereinstimmung von HLA-Antigenen bei *Nierentransplantationen* ist mittlerweile gut belegt [31], dabei sollten in erster Linie HLA-DR und dann HLA-B und HLA-A bei der Auswahl von Spenderorganen für Patienten berücksichtigt werden. Besonders ausgeprägt ist der Nutzen einer vorherigen HLA-gemäßen Auswahl bei vorimmunisierten Patienten.

Aus praktischen Gründen muß auf eine HLA-Zuordnung bei *Herztransplantationen* wegen der kurzen kalten Ischämiezeit in der Regel verzichtet werden. Dennoch zeigen retrospektive Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen HLA-*match* und der Überlebenszeit.

Bei *Lebertransplantationen* scheint der Einfluß der HLA-Übereinstimmung bei der Ersttransplantation eher gering zu sein, bei Retransplantationen scheint ein HLA-*Matching* jedoch einen Einfluß auf das Transplantatüberleben zu haben.

Eine überragende Bedeutung hat die Berücksichtigung der HLA-Antigene bei allogenen *Knochenmark- und Stammzelltransplantationen*. Hier wird der Spender bezüglich der HLA-A, B-Antigene (serologische Auflösung einschließlich "splits") und der Klasse II-Antigene DRB1 in der (feinen) Auflösung der DNA-basierten Typisierung ausgewählt. Während bei der Transplantation solider Organe durch eine sorgfältige Auswahl vor allem das Risiko einer **Transplantatabstoßung** ausgeschaltet werden soll⁶, kann es nach der Transplantation hämatopoetischer Zellen auch zu

⁵RR: relative risk

⁶d. h. eine Alloimmunreaktion in "host versus graft"-Richtung

	Marker positiv	Marker negativ
Patitenten (erkrankt)	a	b
Kontrollpersonen (nicht erkrankt)	c	d

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Auftreten von Erkrankungen in Abhängigkeit von Risikofaktoren

Erkrankung	Merkmal	RR
Birdshot Chorioretinopathie	A29	224.3
Idiopathische Hämochromatose	A3	8.2
M. Bechterew	B27	87.4
M. Reiter	B27	37.0
Chron. Hepatitis B	B35	5.0
Psoriasis vulgaris	Cw6	13.3
Narkolepsie	DQB1*06:02	> 100 [32]
Goodpasture Syndrom	DR2	15-9
Systemischer Lupus Erythematodes	DR3	5.8
Sjögren/Sicca-Syndrom	DR3	9.7
Idiopathischer M. Addison	DR3	9.3
Hereditäre IgA-Defizienz	DR3	17.0
Typ I Diabetes mellitus	DR4	6.4
	DR3	3.3
Rheumatoide Arthritis	DR4	4.2
Felty-Syndrom	DR4	76.0
Pemphigus vulgaris	DR4	14.4
Perniziöse Anämie	DR5	5.4
HPA-1a-Immunsierung (Thrombozyten)	DRB3*01:01	24.9
HPA-5b-Immunsierung (Thrombozyten)	DR6	

Tabelle 13: HLA-Krankheitsassoziationen, RR *relative risk*

einer “Graft versus Host-Reaktion”⁷ kommen, wenn transplantierte T-Zellen in der “fremden” Umgebung stimuliert werden. Kürzlich wurden Empfehlungen zur immungenetischen Spenderauswahl publiziert [33]. Diese sind erforderlich, da es nicht für alle potentiellen Empfänger von Knochenmarktransplantaten einen HLA-identischen Spender gibt und deshalb gelegentlich nicht hundertprozentig identische Knochenmarkspender akzeptiert werden müssen. Bei der Suche beginnt man zunächst bei den unmittelbaren Verwandten⁸, wenn dort kein geeigneter Spender gefunden wird, setzt man die Suche unter den Blutsverwandten der erweiterten Familie⁹ fort, schließlich greift man auf unverwandte Spender zurück, die von Spenderorganisationen bereitgestellt werden¹⁰.

Bei der Transplantation von Knochenmark und peripheren Blutstammzellen haben die Merkmale des HLA-Antigenkomplexes eindeutig Vorrang vor den ABO-Blutgruppenmerkmalen. Daraus folgt, daß ABO- und Rh(D)-ungleiche Transplantationen von Blutstammzellen stattfinden (müssen). Bei ABO-ungleich transplantierten Patienten ändert sich die Blutgruppe, wenn die Erythrozyten des Patienten aufgrund der natürlichen Alterung allmählich verschwinden und die Blutzellen des Transplantats in zunehmendem Anteil in der Zirkulation angetroffen werden. Bei der serologischen Untersuchung von Blutproben solcher Patienten beobachtet man dann sogenannte Mischfeldagglutinationen.

Beobachtungen bei weitestgehend HLA-ident mit hämatopoetischen Stammzellen transplantierten Patienten legten die Vermutung nahe, das es außer den Merkmalen des “MHC” noch weitere Histokompatibilitätsantigene gibt, die einen Einfluß auf das “Angehen” des Transplantats haben können oder für eine GvHR verantwortlich sein können. Solche Antigene werden als “**Minor-Histokompatibilitätsantigene**” bezeichnet. Folgende Strukturen der Zellmembranen werden gegenwärtig diskutiert: Das Merkmal **HA-1** [13], ein Y-chromosomal vererbtes Merkmal **H-Y** und **CD31** ein Adhäsionsmolekül, bei dem kürzlich ein Polymorphismus entdeckt wurde, der in Zusammenhang mit GvHR gebracht wurde [2].

5 Techniken zum Nachweis von HLA-Antikörpern, HLA-Typisierung

5.1 Fragestellungen für immungenetische Untersuchungen

Je nach klinischer Fragestellung werden im HLA-immunologischen Labor unterschiedliche Sachverhalte untersucht. Bei Patienten, die nach Substitution mit Thrombozyten keinen adäquaten Transfusionserfolg zeigen oder die auf nach Gabe zellulärer Blutprodukte febrile Transfusionsreaktionen entwickeln und bei Patienten, bei denen eine Transplantation (z. B. Niere) bevorsteht, werden Antikörper gegen HLA-Klasse I-Antigene bestimmt, um beispielsweise die Notwendigkeit HLA-ausgewählter Thrombozytenkonzentrate zu klären. Nach Auswahl eines geeigneten Spenders für eine Transfusion oder Transplantation wird die Verträglichkeit in einer sogenannten *Crossmatch-Untersuchung* überprüft. Das wichtigste serologische Verfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen HLA-Antigene ist der *lymphozytotoxische Test* [39].

5.2 Untersuchungstechniken

5.2.1 Antigenbestimmung (“Typisierung”)

Das Prinzip des ursprünglich von Terasaki beschriebenen **lymphozytotoxischen Tests**: Lymphozyten werden mit Hilfe eines Dichtegradienten aus antikoaguliertem Blut gewonnen. Das antikörperhaltige Serum wird zu den Lymphozyten hinzugegeben (nachdem es 30 Minuten bei 56 °C erhitzt wurde, um die noch im Serum vorhandene Komplementaktivität zu inaktivieren). Nach der Bindung der Antikörper an die Lymphozyten wird Kaninchenkomplement hinzupipettiert. An die Lymphozyten gebundene Antikörper aktivieren das Komplement, wodurch diese dann durchlöchert werden. Dies wird sichtbar gemacht, indem ein Farbstoff, z. B. Eosin hinzupipettiert wird. In die beschädigten Lymphozyten dringt der Farbstoff dann ein, so daß diese dann bei Ablesung im Phasenkontrastmikroskop dunkler erscheinen. Heute werden anstelle von Eosin meist Fluoreszenzfarbstoffe zur Unterscheidung vitaler und komplementgeschädigter Zellen verwendet, die Ablesung erfolgt dann mit einem Fluoreszenzmikroskop.

Bei der **serologischen HLA-Typisierung** werden Seren mit spezifischen HLA-Antikörpern zur Bestimmung der HLA-Merkmale verwendet. Es wird auch hierzu der lymphozytotoxische Test in einer Mikromethode verwendet. Dabei

⁷GvHR

⁸“core family donor search”: CFDS

⁹“extended family donor search: EMDS”

¹⁰“unrelated marrow donor search: UMDS”

können sogar „Splits“ der meisten Klasse I-Antigene bestimmt werden (allerdings oft nicht immer zuverlässig die Splits von HLA-B14 und A28). Bei der serologischen Typisierung der Klasse II-Antigene gelingt häufig die Bestimmung der Splits von DR3 nicht.

Nachdem in den letzten Jahren die dem Polymorphismus der HLA-Antigene zugrundeliegenden Variabilitäten der DNA-Sequenzen erforscht wurden, können Typisierungen der HLA-Antigene auch mit molekularbiologischen Methoden durchgeführt werden. Neben der direkten **Sequenzierung** der HLA-Gene, wird heute auch noch die **Polymerase-Kettenreaktion mit sequenzspezifischen Primern verwendet (PCR-SSP)** und die Hybridisierung von PCR-Amplifikaten mit Oligonukleotiden (**PCR-SSO**).

5.2.2 Antikörpernachweis

Auch **HLA-Antikörperscreening** und die Differenzierung von HLA-Antikörperspezifitäten werden teilweise mit dem lymphozytotoxischen Test durchgeführt. Bei der Untersuchung des Immunisierungsgrads (gegen HLA-Antigene) von Patienten läßt man das zu untersuchende Patientenserum mit einer größeren Zahl von Spenderlymphozyten (einem sog. Zellpanel) reagieren. Die Bindung nicht komplementfixierender Antikörper an Lymphozyten kann mit Antiglobulinbindungstests wie z. B. **Immunfluoreszenztest** mit Lymphozyten nachgewiesen werden. Personen, die zuvor noch nicht transfundiert wurden und Frauen, die zuvor nicht schwanger waren, weisen in der Regel keine HLA-Antikörper auf¹¹.

Festphasen-Immunoassays, vor allem Enzymimmunoassays (ELISA) erlauben den Nachweis von HLA-Antikörpern unabhängig von deren Fähigkeit, Komplement zu aktivieren. Kommerzielle ELISA-Testkits erlauben meist den getrennten Nachweis von HLA Klasse I (A-, B-, C-) und Klasse II (DR-, DQ-) Antikörpern. Es werden Screening-Tests, bei denen Ansätze gepoolte Antigene mehrerer Zellen enthalten und Identifizierungstests angeboten, bei denen jeder Testansatz Klasse I oder Klasse II Antigene jeweils einer Zelle enthält. HLA Klasse I kann man auch zuverlässig mit einem glykoproteinspezifischen Test, z. B. dem MAIPA-Assay [17, 18] unter Verwendung von Thrombozyten bestimmen.

Um die dadurch bedingten Einschränkungen bei der Bestimmung von Antikörperspezifitäten zu überwinden, wurden Einzelantigen- (*single antigen*) Assays entwickelt, bei denen man die Seren mit synthetisierten HLA-Proteinen reagieren läßt. Eine inzwischen weit verbreitete Technik zur Verwirklichung dieses Konzepts stellt *Multi-Analyte Profiling (xMAP)*-Technologie der Fa. Luminex^(TM) dar.

5.2.3 Überprüfung der Verträglichkeit: Crossmatch

Bei einem *Crossmatch* untersucht man, ob vor einer Transplantation oder einer Transfusion z. B. von Thrombozyten immunologische Verträglichkeit besteht. Dazu läßt man Serum des Empfängers mit Zellen des Spenders oder HLA-Antigenen von Spenderzellen reagieren. Solche Verträglichkeitsproben lassen sich besonders leicht mit dem lymphozytotoxischen Test realisieren. Allerdings erfasst man damit wiederum nur komplementaktivierende Antikörper. Es ist relativ schwierig, kommerzielle ELISA-Kits zum Antikörpernachweis im Rahmen eines *Crossmatches* zu modifizieren. Mit *in-house*-Nachweisverfahren ist dies wesentlich einfacher. So kann man einen *Crossmatch*-Ansatz im Lymphozytenfluoreszenztest (LIFT) im Durchflusszytometer auswerten, HLA Klasse I-*Crossmatches* lassen sich sehr gut mit dem MAIPA-Assay durchführen [17].

5.3 Hinweise zur Befunderstellung

5.3.1 Antigenbestimmung

Bei der Auswertung der Daten zu einer Antigentypisierung werden einige Plausibilitätsprüfungen vorgenommen, bei denen man vor allem Kenntnisse über bestehende Assoziationen von Antigenen nutzt.

Bei der Befunderstellung von HLA Klasse I-Typisierungen werden die Assoziationen zwischen HLA-B-Merkmalen und einigen HLA-A-Merkmalen (Tabelle 2) und den Merkmalen Bw4 und Bw6 (Tabelle 4) überprüft. So wird man wenn z. B. Bw4 und Bw6 nachweisbar sind, die gefundenen HLA-B-Antigene Bw4 und Bw6 zuordnen. Sofern bei nachgewiesenem Bw4 und Bw6 nur ein mit Bw6 assoziiertes HLA-B-Antigen in der Tabelle 2 gefunden wurde, wird man überlegen, ob eines der in Tabelle 4 genannten A-Antigene, das ein Bw4-Epitop trägt, vorliegt. Besonders in der Vergangenheit, als serologische Typisierungen ein gewisses Maß an Unsicherheit aufwiesen, waren Diskrepanzen

¹¹Bei ca 25–30% aller schwangeren Frauen kommt es dagegen zur Alloimmunisierung gegen HLA-Antigene, es ist bemerkenswert, daß dies offenbar den Feten bzw. das Neugeborene nicht beeinträchtigt

dieser Art Hinweis darauf, daß man gegebenenfalls nach weiteren B-Antigenen zu fahnden hatte. In Abschnitt 2.1 sind zudem einige Ausnahmen zu den in Tabelle 4 aufgezählten Assoziationen genannt.

Ebenfalls für eine orientierende Plausibilitätsprüfung sind HLA-B/Cw-Assoziationen geeignet, hier wird es bei Typisierungen jedoch immer auch Ausnahmen von den in Tabelle 5 genannten Assoziationen finden.

Die gefundenen HLA-DR-Antigene (der DRB1*-Allele) werden DR51 (DRB5*), DR52 (DRB3*) und DR53 (DRB4*) zugeordnet. Die entsprechenden Kopplungsungleichgewichte finden sich in der Tabelle 8, auch hier gibt es einige Ausnahmen, von denen einige in Abschnitt 2.2 genannt sind. Darüberhinaus gibt es „enge“ Assoziationen zwischen DR- und DQ-Antigenen (Tabelle 9).

5.3.2 Analyse der Spezifität von HLA-Antikörpern

Bei der Bestimmung von serologischen Spezifitäten von HLA-Antikörpern (z. B. HLA-A2) läßt man zu untersuchenden Seren mit einem möglichst großen Panel von Lymphozyten (meist unter Verwendung des lymphozytotoxischen Tests) reagieren. Um anhand des „Reaktionsmusters“ Antikörperspezifitäten (oder Kombinationen von Antikörperspezifitäten) zu definieren, zählt man für interessierende Antigene (Antigengruppen) die Resultate in der in Tabelle 14 beschriebenen Art und Weise aus.

	Reaktion –	Reaktion +
Antigen –	a	b
Antigen +	c	d

Tabelle 14: Auswertung des Reaktionsmusters im Bezug auf eine Antikörperspezifität

Wenn nur die Felder **a** (fehlende Reaktion des Serums mit einer Zelle, die ein Antigen nicht trägt) und **b** und **d** (vorhandene Reaktion des Serums mit einer Antigen-positiven Zelle) belegt sind, spricht dies bei einem für die Antigenhäufigkeit ausreichend großen Panelumfang dafür, daß eine entsprechende Spezifität vorliegen könnte. Felder mit „diskordanten“ Resultaten haben die Bedeutung von „Zusatzreaktionen“ (Feld **b**) beziehungsweise für in Bezug auf eine angenommene Spezifität „fehlenden“ Reaktionen (Feld **c**). Da das manuelle Auszählen extrem zeitaufwendig wäre, bedient man sich gern einer speziellen Software, die die Zusammenstellung der Tafeln wie in Tab. 14 automatisiert vornehmen kann, z. B. [16]. In gleicher Weise wie in Tabelle 14 werden Seren für die serologische Typisierung auf ihre Eignung hin untersucht.

Bei der Differenzierung von HLA-Antikörpern findet man übrigens viel seltener klar definierte Antikörperspezifitäten (Anti-A2, Anti-B13 etc.) als z. B. in der Erythrozytenserologie und Thrombozytenserologie. Dies hat zur Entwicklung neuerer Konzepte über serologische Epitope auf HLA-Antigenen geführt [9–11].

6 Übersichten: mit molekularbiologischen und serologischen Methoden bestimmbare HLA-Antigene

Die Daten der folgenden Tabellen sind der Webseite <http://hla.alleles.org> entnommen [1]¹².

6.1 HLA-Klasse I-Antigene

Serol. Spez. Allele					
HLA-A		B8	B*08:01-08:184	B57(17)	B*57:01-57:91
A1	A*01:01-01:241	B13	B*13:01-13:36	B58(17)	B*58:01-58:91
A2	A*02:01-02:697	B14 ^a	B*14:01-14:57	B59	B*59:01-59:09
A3	A*03:01-03:282	B15 ^b	B*15:01-15:429	B67	B*67:01-67:01
A11	A*11:01-11:264	B18	B*18:01-18:145	B73	B*73:01-73:02
A23(9)	A*23:01-23:83	B27	B*27:01-27:164	B78	B*78:01-78:09
A24(9)	A*24:02-24:387	B35	B*35:01-35:349	B81	B*81:01-81:08
A25(10)	A*25:01-25:45	B37	B*37:01-37:68	B82	B*82:01-82:03
A26(10)	A*26:01-26:145	B38(16)	B*38:01-38:67		
A29(19)	A*29:01-29:104	B39(16)	B*39:01-39:130	HLA-C	
A30(19)	A*30:01-30:120	B40 ^c	B*40:01-40:360	Cw1	C*01:02-01:144
A31(19)	A*31:01-31:128	B41	B*41:01-41:52	Cw2	C*02:02-02:130
A32(19)	A*32:01-32:103	B42	B*42:01-42:24	Cw3 ^d	C*03:02-03:367
A33(19)	A*33:01-33:131	B44(12)	B*44:02-44:271	Cw4	C*04:01-04:278
A34(10)	A*34:01-34:17	B45(12)	B*45:01-45:21	Cw5	C*05:01-05:152
A36	A*36:01-36:05	B46	B*46:01-46:72	Cw6	C*06:02-06:205
A43	A*43:01	B47	B*47:01-47:10	Cw7	C*07:01-07:599
A66(10)	A*66:01-66:24	B48	B*48:01-48:43	Cw8	C*08:01-08:154
A68(28)	A*68:01-68:169	B49(21)	B*49:01-49:48		C*12:02-12:216
A69(28)	A*69:01-69:03	B50(21)	B*50:01-50:54		C*14:02-14:88
A74(19)	A*74:01-74:28	B51(5)	B*51:01-51:226		C*15:02-15:146
A80	A*80:01-80:03	B52(5)	B*52:01-52:71		C*16:01-16:114
		B53	B*53:01-53:47		C*17:01-17:38
		B54(22)	B*54:01-54:38		C*18:01-18:10
HLA-B		B55(22)	B*55:01-55:86		
B7	B*07:02-07:298	B56(22)	B*56:01-56:54		

Zu Allelgruppen, deren Bezeichnung im 1. Feld sich nicht von den Splitantigenen ableitet, sind in den folgenden Zeilen häufigere Allele den Antigenen zugeordnet¹³

^a**B64(14)**: B*14:01; **B65(14)**: B*14:02; **B14**: B*14:03, B*14:04, B*14:05, B*14:06

^b**B62(15)**: B*15:01, B*15:04, B*15:05, B*15:06, B*15:07, B*15:20, B*15:24, B*15:25, B*15:26, B*15:27, B*15:28, B*15:30, B*15:32, B*15:33, B*15:34, B*15:35, B*15:37, B*15:39; **B63(15)**: B*15:16, B*15:17; **B75(15)**: B*15:02, B*15:11, B*15:21, B*15:31; **B76(15)**: B*15:12, B*15:14, B*15:19; **B77(15)**: B*15:13; **B71(70)**: B*15:10, B*15:18; **B72(70)**: B*15:03; **B75/B62**: B*15:08, B*15:15; **B70**: B*15:09, B*15:29, B*15:37;

^c**B60(40)**: B*40:01, B*40:07, B*40:10, B*40:14, B*40:30, B*40:31, B*40:33, B*40:34, B*40:36, B*40:38, B*40:42, B*40:43, B*40:45, B*40:46, B*40:48, B*40:49; **B61(40)**: B*40:02, B*40:03, B*40:04, B*40:06, B*40:09, B*40:11, B*40:16, B*40:18, B*40:19, B*40:20, B*40:24, B*40:27, B*40:29, B*40:35, B*40:37, B*40:40, B*40:44, B*40:50;

^d**Cw9(3)**: C*03:03, C*03:09, C*03:11, C*03:12, C*03:18, C*03:21, C*03:30, C*03:31; **Cw10(3)**: C*03:02, C*03:04, C*03:06, C*03:08, C*03:09, C*03:14, C*03:17, C*03:23, C*03:24, C*03:25, C*03:26, C*03:27, C*03:28, C*03:29, C*03:32, C*03:33, C*03:34, C*03:35, C*03:06, C*03:36, C*03:37, C*03:38, C*03:40, C*03:41; **Cw3**: C*03:05, C*03:07, C*03:10, C*03:19, C*03:39;

¹²Stand September 2017

¹³Quelle: https://www.ebi.ac.uk/cgi-bin/ipd/imgt/hla/get_dictionary.cgi, [14]

6.2 HLA–Klasse II–Antigene

Serol. Spez.	Allele		
HLA-DR (α)			HLA-DQ (α)
	DRA*01:01–02:02		DQA1*01:01–01:14
HLA-DR (β)			DQA1*02:01
DR1	DRB1*01:01–01:84		DQA1*03:01–03:04
DR15(2)	DRB1*15:01–15:147		DQA1*04:01–04:04
DR16(2)	DRB1*16:01–16:47		DQA1*05:01–05:11
DR3 ^a	DRB1*03:01–03:141		DQA1*06:01–06:02
DR4	DRB1*04:01–04:236		
DR11(5)	DRB1*11:01–11:216	HLA-DQ (β)	
DR12(5)	DRB1*12:01–12:68	DQ5(1)	DQB1*05:01–05:155
DR13(6)	DRB1*13:01–13:243	DQ6(1)	DQB1*06:01–06:243
DR14(6)	DRB1*14:01–14:187	DQ2	DQB1*02:01–02:102
DR7	DRB1*07:01–07:81	DQ3 ^b	DQB1*03:01–03:269
DR8	DRB1*08:01–08:82	DQ4	DQB1*04:01–04:42
DR9	DRB1*08:01–08:82		
DR10	DRB1*10:01–10:22		

Zu Allelgruppen, deren Bezeichnung im 1. Feld sich nicht von den Splitantigenen ableitet, sind in den folgenden Zeilen häufigere Allele den Antigenen zugeordnet¹⁴

^a**DR17(3)**: DRB1*03:01, DRB1*03:04, DRB1*03:15; **DR18(3)**: DRB1*03:02, DRB1*03:03; **DR3**: DRB1*03:05 .. DRB1*03:14, DRB1*03:16 .. DRB1*03:35;

^b**DQ7(3)**: DQB1*03:01, DQB1*03:04, DQB1*03:09, DQB1*03:13, DQB1*03:16, DQB1*03:19; **DQ8(3)**: DQB1*03:02, DQB1*03:05, DQB1*03:07, DQB1*03:08, DQB1*03:11, DQB1*03:18; **DQ9(3)**: DQB1*03:03, DQB1*03:12, DQB1*03:15, DQB1*03:17, DQB1*03:20; **DQ3**: DQB1*03:06, DQB1*03:10, DQB1*03:14;

¹⁴Quelle: https://www.ebi.ac.uk/cgi-bin/ipd/imgt/hla/get_dictionary.cgi, [14]

7 Antigenfrequenzen

Die Daten zu folgender Tabelle sind (modifiziert) [25] entnommen, die Häufigkeiten sind in % angegeben.

Antigen	Weißer	Mongolide	Afrikaner
A1	14.2	1.0	8.1
A2	28.9	28.1	17.5
A3	13.2	1.5	6.7
A11	6.3	11.7	1.9
A23	1.4	0.1	8.0
A24	10.3	31.4	4.8
A25	2.4	0	0
A26	3.2	7.2	4.5
A28	4.7	2.1	9.9
A29	2.9	0.4	4.9
A30	3.5	2.3	11.0
A31	2.9	5.2	1.6
A32	3.9	0.4	2.3
A33	1.4	6.0	3.9
A34	0.1	0.3	5.1
A36	0.1	0.1	3.2
A43	0	0	1.3
A66	0.2	0.5	0.3
AX	0.4	1.7	5.0
B7	11.5	4.7	12.1
B8	9.6	0.2	5.5
B13	2.9	3.8	1.6
B18	5.5	0.3	4.2
B27	3.4	1.6	1.9
B35	10.5	10.2	7.1
B37	1.6	0.6	1.3
B38	2.5	0.7	1.6
B39	2.0	0.4	0
B41	0.9	0.1	2.3
B42	0.2	0.5	5.8
B44	12.3	6.0	7.7
B45	0.4	0.1	2.3
B46	0.1	3.6	0
B47	0.2	0.4	0
B48	0	1.6	0
B49	1.8	0.3	2.3
B50	1.1	0.3	0.6
B51	6.2	7.8	1.9
B52	2.0	7.3	0.6
B53	0.5	0.3	6.7
B54	0.1	6.7	0
B55	1.6	2.1	0
B56	1.1	1.5	0.3
B57	2.9	0.7	2.9
B58	1.8	1.9	10.7
B59	0	1.2	0
B60	3.8	6.5	2.3
B61	2.1	11.7	1.5
B62	6.1	9.6	2.6
B63	0.7	0	1.9
B64	1.1	0	1.3
B65	2.6	0.2	1.6

HLA und Transplantation

Antigen	Weißer	Mongolide	Afrikaner
B67	0	0.1	0
B71	0.1	0.4	0.8
B72	0.3	0.5	7.1
B73	0.1	0.2	0
BX	4	5.9	1.5
Cw1	3.3	16.3	1.0
Cw2	4.1	1.0	11.9
Cw3	12.6	27.3	8.3
Cw4	11.6	5.3	14.0
Cw5	6.9	0.6	3.0
Cw6	8.6	3.8	12.9
Cw7	24.3	12.1	24.1
Cw8	3.7	0.3	3.5
CX	24.9	33.3	21.3
DR1	9.5	5.0	5.1
DR2	15.8	15.1	15.1
DR3	12.0	1.8	14.9
DR4	12.7	21.8	7.6
DR7	12.0	2.9	13.2
DR8	3.0	7.3	0.8
DR9	0.8	11.5	1.5
DR10	0.8	0.5	2.3
DR11	12.3	4.0	16.5
DR12	2.0	7.2	3.4
DR13	5.4	2.9	3.8
DR14	5.8	6.8	10.7
DRX	7.9	13.2	5.1

Literatur

- [1] Anthony Nolan Research Institute (2017), Nomenclature for Factors of the HLA System. <http://hla.alleles.org>.
- [2] Behar E, Chao NJ, Hiraki DD, Krishnaswamy S, Brown BW, Zehnder JL et al. (1996) Polymorphism of adhesion molecule CD31 and its role in acute graft-versus-host disease. *New England Journal of Medicine* 334: 286–291.
- [3] Bein G, Nagy M, Waßmuth R und Wegener S (1998) *Technisches Handbuch Histokompatibilität & Immungenetik*. Deutsche Gesellschaft für Immungenetik, Erlangen, 1 Aufl.
- [4] Bodmer JG, Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Charron D et al. (1997) Nomenclature for factors of the HLA system, 1996. In *Proceedings of the twelfth International Histocompatibility Workshop and Conference, Volume II: Conference*, Charron D, Hg., S. 505–532, EDK Medical and Scientific International Publisher, Paris.
- [5] Browning M und McMichael A, Hg. (1996) *HLA and MHC: genes, molecules and function*. Bios Scientific Publishers, Oxford.
- [6] Chen DF, Pastucha LT, Albert ED, Seibert I, Volgger A, Yao Z et al. (1997) A novel DRB1*0801 haplotype carrying DRB3*0202 found in a German pedigree. *European Journal of Immunogenetics* 24: 435–437.
- [7] Darke C, Guttridge MG, Street J, Thomson J und Thomas M (1999) HLA-B*4703: sequence confirmation, serology and distribution. *Tissue Antigens* 53: 586–590.
- [8] Doxiadis IN (1998) Haupthistokompatibilitätsantigene (MHC–Antigene) und Krankheitsprädispositionen. In *Labor und Diagnose*, Thomas L, Hg., S. 878–888, TH–Books, Frankfurt/Main, 5 Aufl.
- [9] Duquesnoy RJ (2001) HLAMATCHMAKER: a molecularly based donor selection algorithm for highly alloimmunized patients. *Transplantation Proceedings* 33: 493–497.
- [10] Duquesnoy RJ (2002) HLAMatchmaker: a molecularly based algorithm for histocompatibility determination. I. Description of the algorithm. *Human Immunology* 63: 339–352.
- [11] Duquesnoy RJ und Marrari M (2002) HLAMatchmaker: a molecularly based algorithm for histocompatibility determination. II. Verification of the algorithm and determination of the relative immunogenicity of amino acid triplet-defined epitopes. *Human Immunology* 63: 353–363.
- [12] Duquesnoy RJ, White LT, First JW, Vanek M, Banner BF, Iwaki Y et al. (1990) Multiscreen serum analysis of highly sensitized renal dialysis patients for antibodies toward public and private class I HLA determinants. Implications for computer-predicted acceptable and unacceptable donor mismatches in kidney transplantation. *Transplantation* 50: 427–437.
- [13] Goulmy E, Schipper R, Pool J, Blokland E, Falkenburg JHF, Vossen J et al. (1996) Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *New England Journal of Medicine* 334: 281–285.
- [14] Holdsworth R, Hurley CK, Marsh SG, Lau M, Noreen HJ, Kempenich JH et al. (2009) The HLA dictionary 2008: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, and -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens. *Tissue Antigens* 73: 95–170.
- [15] Hurley CK, Steiner N, Kosman C, Mitton W, Koester R, Bei M et al. (1998) Novel HLA-A and HLA-B alleles. *Tissue Antigens* 52: 84–87.
- [16] Kiefel V, HLASpec, Software zur Bestimmung von HLA-Antikörperspezifitäten. <http://www-tmed.med.uni-rostock.de/hlaspecNN.zip>.
- [17] Kiefel V (1992) The MAIPA assay and its applications in immunohematology. *Transfusion Medicine* 2: 181–188.
- [18] Kiefel V, Santoso S, Weisheit M und Mueller-Eckhardt C (1987) Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet reactive antibodies. *Blood* 70: 1722–1726.
- [19] Klein J und Sato A (2000) The HLA system. First of two parts. *New England Journal of Medicine* 343: 702–709.
- [20] Klein J und Sato A (2000) The HLA system. Second of two parts. *New England Journal of Medicine* 343: 782–786.
- [21] Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA et al. (2002) Nomenclature for factors of the HLA system, 2002. *Human Immunology* 63: 1213–1268.
- [22] Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA et al. (2010) Nomenclature for factors

- of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens* 75: 291–455.
- [23] Marsh SGE, Parham P und Barber LD, Hg. (2000) *The HLA FactsBook*. Academic Press, San Diego.
- [24] Mayr WH (1994) *Der HLA-Genkomplex*. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin* 21: 185–191.
- [25] Mayr WR und Schwarz DWM (1996) *Das HLA-System*. In *Transfusionsmedizin. Grundlagen, Therapie, Methodik*, Mueller-Eckhardt C, Hg., S. 183–200, Springer Verlag, Berlin, 2. Aufl.
- [26] McClelland EE, Penn DJ und Potts WK (2003) Major histocompatibility complex heterozygote superiority during coinfection. *Infection and Immunity* 71: 2079–2086.
- [27] Moore SB (1987) The human MHC (HLA) and its immediate relevance in transfusion practice. In *White cells and platelets in blood transfusion*, Sibinga CTS, Das PC und Engelfriet CP, Hg., S. 1–12, Martinus Nijhoff Publishing, Boston, 1. Aufl.
- [28] Mori M, Beatty PG, Graves M und Boucher KM, HLA Gene and Haplotype Frequencies in the North American Population: The National Marrow Donor Program Donor Registry. Website http://www.ashi-hla.org/publicationfiles/archives/prepr/mori_ab.htm.
- [29] Moulds JM, Fawcett KJ und Garner RJ, Hg. (1989) *Scientific and technical aspects of the major histocompatibility complex*. American Association of Blood Banks, Arlington, 1. Aufl.
- [30] Müller CR, Ehninger G und Goldmann SF (2003) Gene and haplotype frequencies for the loci HLA-A, HLA-B, and HLA-DR based on over 13,000 German blood donors. *Human Immunology* 64: 137–151.
- [31] Mytilineos J, Wujciak T, Scherer S und Opelz G (1997) Influence of HLA matching in solid organ transplantation. In *Transplantations of organs and cells. Contribution of clinical biochemistry to clinical success*, Kleesiek K und Heubner A, Hg., S. 126–131, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin.
- [32] Nishino S, Okura O und Mignot E (2000) Narcolepsy: genetic predisposition and neuropharmacological mechanisms. *Sleep Medicine Reviews* 4: 57–99.
- [33] Ottinger HD, Albert E, Arnold R, Beelen DW, Blaszyk R, Bunjes D et al. (1997) German consensus on immunogenetic donor search for transplantation of allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cells. *Bone Marrow Transplantation* 20: 101–105.
- [34] Park I und Terasaki P (2000) Origins of the first HLA specificities. *Human Immunology* 61: 185–189.
- [35] Rodey GE und Fuller TC (1987) Public epitopes and the antigenic structure of the HLA molecules. *Critical Reviews in Immunology* 7: 229–267.
- [36] Schreuder GM, Hurley CK, Marsh SG, Lau M, Fernandez-Vina M, Noreen HJ et al. (2005) The HLA dictionary 2004: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5 and -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR and -DQ antigens. *Tissue Antigens* 65: 1–55.
- [37] Schreuder GM, Hurley CK, Marsh SG, Lau M, Maiers M, Kollman C et al. (1999) The HLA dictionary 1999: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens. *Human Immunology* 60: 1157–1181.
- [38] Schreuder GM, Hurley CK, Marsh SG, Lau M, Maiers M, Kollman C et al. (2001) The HLA dictionary 2001: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens. *Human Immunology* 62: 826–849.
- [39] Terasaki PI und McClelland JD (1964) Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 204: 998–1000.
- [40] Voorter CE, Lardy NM und van den Berg-Loonen EM (2000) Presence of the DRB*0103102N null allele in different DRB*04-positive individuals. *Tissue Antigens* 55: 37–43.
- [41] Voorter CEM, van der Vlies S, Kik M und van der Berg-Loonen EM (2000) Unexpected Bw4 and Bw6 reactivity patterns in new alleles. *Tissue Antigens* 56: 363–370.
- [42] Wegener S (1994) HLA und Krankheitsassoziationen. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin* 21: 213–219.

Index

Antikörperscreening, 13

B*08:02, 5

B*08:03, 5

B*18:09, 5

B*27:08, 5

B*27:12, 5

B*40:13, 5

B*40:19, 5

B*47:03, 5

B*56:07, 5

B47:02, 5

Bw4, 5

Bw6, 5

CFDS, 12

CREGs, 5

Crossmatch, 13

DR51, 5

DR52, 5

DR53, 5

DRB4*01:03:102N, 7

EFDS, 12

Haplotypfrequenzen, 7

Haupthistokompatibilitätskomplex, 3

Herztransplantation

HLA, 10

HLA

Crossmatch, 12

Kreuzreagierende Antikörper, 5

kreuzreagierende Gruppen, 5

lymphozytotoxischer Test, 12

multiple Allelie, 9

Polymorphismus, 10

HLA-Typisierung, 12

HLA-Antikörperscreening, 13

Knochenmarktransplantation

HLA, 10

Kopplungsungleichgewicht, 7

LCT, *siehe* lymphozytotoxischer Test

Lebertransplantation

HLA, 10

lymphozytotoxischer Test, 12

lymphozytotoxischer Test, 12

MAIPA-Assay, 13

major histocompatibility complex, 3

major histocompatibility complex, 3

MHC, 3

MHC-Restriktion der Immunantwort, 10

Minor-Histokompatibilitätsantigene, 12

Mischfeldagglutinationen, 12

Nierentransplantation

HLA, 10

PCR-SSO, 13

PCR-SSP, 13

Polymorphismus

HLA-Gene, 10

relatives Risiko, 10

RR

relative Risk, 10

Stammzelltransplantation

HLA, 10

UMDS, 12

Zellpanel, 13

Liste der letzten Änderungen

19. Juli 2002: Tabellen im Kapitel 6 korrigiert und aktualisiert.

9. August 2002: Ergänzung in Abschnitt 5: 5.3 neu, Korrekturen und Ergänzungen in Abschnitt 1

27. Mai 2003: Ergänzungen in Abschnitt 2.2 (Neue Literaturstellen [6,28]).

22. Oktober 2003: Korrektur in Abschnitt 2.1: Die schwere Kette von HLA I-Antigen ist nicht-kovalent an β_2 -Mikroglobulin angelagert. Präzisierungen der seltenen Abweichungen Bw4/Bw6-Assoziationen (Abschnitt 2.1). Abschnitt 5.2 ergänzt, Tabelle 13 aktualisiert.

9. August 2005: Aktualisierung Abschnitt 2.4, Tabelle 11 eingefügt. Klinische Aspekte von HLA-Antigenen und Antikörpern werden in einem eigenen Kapitel (4) zusammengefaßt.

8. Dezember 2017: Abschnitt 3 modifiziert. Der Absatz über Kopplungsungleichgewichte auf Seite 7 wurde modifiziert. Die Überschrift von Abschnitt 6 und die Tabellen wurden geändert. Tabelle 3 neugefasst. Die Allelbezeichnungen wurden den geänderten Nomenklaturregeln 2010 angepasst [22].

10. Dezember 2017: Tabelle 10 mit Haplotypfrequenzen ergänzt.

15. Dezember 2017: Abschnitt 5.2 neu strukturiert und aktualisiert. Die Tabellen in Abschnitt 6 wurden ergänzt. Der Abschnitt 5.2.3 wurde eingefügt.

20. Juni 2020: Tabelle 2 ergänzt (B82), Legende zu Tabelle 4 ergänzt, Adresse des Autors geändert (Seite 2).